ARTÍCULO DE REVISIÓN / REVIEW

Genoma, microbioma y epigenoma humano. Una visión contemporánea de la tríada ecológica.

The Genome, the microbiome, and the human epigenome. A contemporary view of the ecological triad.

Agustín Zerón*

RESUMEN

Estamos viviendo una época donde se están rompiendo una gran cantidad de paradigmas al estar atravesando los umbrales del conocimiento científico que nos están llevando a una medicina más predictiva y personalizada y que se puede tomar en cuenta desde nuestras particulares bases genéticas y epigenéticas, y las interacciones causales con un microbioma que crea condiciones para desarrollar determinadas enfermedades y, en su caso, expresar respuestas inflamatorias con amplio potencial de daño sistémico.

Palabras clave: Genoma, microbioma, epigenoma, periodontitis, fenotipo, genotipo, biofilm, enfermedad periodontal.

ABSTRACT

We are living in an age in which many paradigms are being broken as the threshold of scientific knowledge is crossed. This, in turn, is leading to more predictive and personalized medicine that can take into account our particular genetic and epigenetic profiles, as well as the causal interactions with a microbiome that create the conditions for the development of specific diseases, and, on occasion, express inflammatory responses with significant potential for systemic damage.

***Key words:** Genome, microbiome, epigenome, periodontitis, phenotype, genotype, biofilm, periodontal disease.*

INTRODUCCIÓN

Los seres humanos somos ecosistemas que portamos genes propios en cada una de nuestras células y, como hospederos aparte de los genes, llevamos millones de bacterias que en mucho superan a las de nuestras propias células. Mapear cromosomas, contar e identificar genes fue sólo el principio de nuestra universalidad en un cosmos de doble hélice. El genoma humano ha sido uno de los descubrimientos más importantes en la historia de la humanidad y recientemente el microbioma humano está ayudando a comprender la interacción para la expresión de nuestros propios genes.

* Profesor de Licenciatura y de Postgrado en Periodontología. Fundador del Postgrado de Periodontología de la Universidad Intercontinental *cum laude* ADM. México, D.F.

Recibido: Junio 2014. Aceptado para publicación: Junio 2014.

Las bacterias tienen funciones compartidas en la expresión de genes, por lo que se le ha denominado el genoma extendido. Identificar y censar a los microorganismos que habitan el cuerpo humano es considerado como la expedición a un nuevo sistema desconocido que gira en torno a nuestra propia evolución y desarrollo.

La génesis es el origen de toda forma de vida, y toda forma de vida tiene su origen en un gen o en más de 30,000 genes. El gen (de la raíz del latín *genus*) es la unidad de herencia que ocupa una posición concreta (*locus*) en el genoma y está constituido por una secuencia de ADN que codifica un ARN. El gen es la unidad física y funcional de la herencia. Es la secuencia lineal y complementaria de nucleótidos:

- Bases nitrogenadas purínicas: adenina (A) y guanina (G). Ambas bases forman parte del ADN y del ARN.
- Bases nitrogenadas pirimidínicas: timina (T), citosina (C) y uracilo (U). La timina y la citosina intervienen en

la formación del ADN. En el ARN aparecen la citosina y el uracilo.

EL GENOMA Y LA SUSCEPTIBILIDAD

Los genes se transmiten de padres a hijos y en un gen funcional su expresión será concebida como una proteína con funciones determinadas. Un ser humano posee aproximadamente 30,000 genes en cada célula, la combinación de genes determina las funciones orgánicas y la composición genética determina sus códigos o genotipos.

Los genes están localizados en hebras de ADN, de manera similar a un collar de cuentas. Las hebras del ADN conforman los cromosomas. Las variaciones en la secuencia lineal del código genético están determinadas por los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) que juegan un papel clave en las diferencias entre los individuos, en su estructura y función, determinando la resistencia o susceptibilidad a las enfermedades. Los genotipos de susceptibilidad marcan la posibilidad de las enfermedades. Sin embargo, la función de nuestro genoma es también dependiente de los mecanismos epigenéticos que por definición son expresiones «más allá del genoma».

Los SNPs son variaciones de la secuencia de ADN que resultan de la alteración de un solo nucleótido y algunos SNPs son haplotipos específicos en cada grupo poblacional. Más de 10 millones de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) se han identificado en el genoma humano. Los SNPs en estos genes no resultan en la sustitución de aminoácidos, pero el cambio en la posición de una solo letra (A-T/G-C) pueden alterar la función del gen o modificar su expresión génica.[1]

FACTORES DE RIESGO GENÓMICO

Los polimorfismos o SNPs son muy comunes en el genoma humano. La susceptibilidad a diversas enfermedades sistémicas y enfermedades orales, incluyendo las periodontitis, se han estudiado buscando la asociación de los diversos polimorfismos genéticos. Los recientes avances en las técnicas de ensayo genético y el aumento en las bases de datos de los SNPs están dando dirección a la investigación de genes que participan en la susceptibilidad a las periodontitis. Los genotipos de susceptibilidad son sólo uno de los factores de riesgo para el inicio y progresión de las lesiones cuando interactúan con factores epigenéticos y, sobre todo, cuando son expresados por acción de los genomas microbianos. De aquí la importancia de interpretar a la tríada genómica empleando conceptos de interacciones génicas entre el genoma, el microbioma y el epigenoma humano.[2,3]

Las enfermedades periodontales se desarrollan en relación con una condición multifactorial que se produce debido a la interacción entre factores ambientales y factores conductuales o de comportamiento, pero sobre todo, los factores microbianos y los factores genéticos pueden ser los determinantes para iniciar una lesión periodontal. Al menos los estudios genéticos ya han puesto de manifiesto la naturaleza poligénica de las periodontitis en su fenotipo crónico.[4]

La periodontitis crónica es una enfermedad inflamatoria oral con la destrucción de los tejidos periodontales; ésta es una enfermedad compleja asociada con múltiples factores genéticos y asociada con diversos factores ambientales orales.[5]

El factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α) es una citoquina inflamatoria primaria, producida principalmente por los macrófagos/monocitos y células residentes del periodonto en la respuesta inmune innata celular ante la presencia inicial de los patógenos residentes del biofilm que pueden mantener o ampliar el proceso inflamatorio en una cascada de mediadores inflamatorios secundarios, tales como COX2, MMPs y RANK, que son responsables de la degradación de la matriz extracelular y de la resorción ósea. Los mecanismos epigenéticos tienen una importancia fundamental en la regulación de la apoptosis. El TNF-α en la infección crónica es responsable de la necrosis y apoptosis, que en mucho, obedece a una regulación epigenética. La falta de acción epigenética puede llevar a una errática actividad apoptósica.

El *Campylobacter rectus* (Cr) es un patógeno anaerobio residente de bolsas periodontales que puede inducir hiperventilación. Los productos de la inflamación y los patógenos orales residentes del biofilm pueden inducir cambios epigenéticos en las regiones promotoras que modifican la expresión de diversos genes.[6]

La reacción inflamatoria en las enfermedades periodontales es una respuesta compleja y multifactorial que da inicio ante la presencia de agentes microbianos virulentos, principalmente la *Porphyromonas gingivalis* (Pg) que es una bacteria capaz de evadir los mecanismos de defensa del hospedero.

La intensidad progresión y duración de una lesión periodontal dependen de la naturaleza del microbioma oral existente y del impacto ante determinados factores ambientales y la respuesta inmune derivada de las características genéticas de cada hospedero.[7,8]

Recientemente para erradicar el efecto de la inflamación que favorece la proliferación de la Pg, Hajishengallis[9] y sus colegas (2014) analizaron el sistema del complemento. Este sistema es parte del sistema innato general del complejo inmune que no cambia con el tiempo y no es adaptable. Este complejo se compone de aproximadamente 30 proteínas. En su estudio, los investigadores observaron específicamente que C3 ocupa una posición central en la señalización de los circuitos que desencadenan la activación genómica del sistema inmune innato, junto con la cadena de la inflamación. El bloqueo de C3 a nivel local en boca ayuda a romper el equilibrio de las bacterias, detiene la pérdida ósea y produce un efecto beneficioso en general.[9]

EL EPIGENOMA

Los primeros conceptos de epigénesis fueron descritos por Aristóteles; en su teoría mencionaba que el desarrollo de la forma orgánica del individuo era a partir de materia amorfa. Pero el término «epigenética» se atribuye a Conrad Waddington (1905-1975) un biólogo, genetista y filósofo escocés, quien a finales de 1930, escribió: «sin duda, es evidente que el óvulo fecundado contiene componentes que tienen propiedades definidas que permiten sólo un cierto número limitado de reacciones a ocurrir; en la medida en que esto es cierto, se puede decir que las bases de su desarrollo son cualidades preformadas del óvulo fecundado. Pero igualmente es claro que la interacción de estos componentes dan lugar a nuevos tipos de tejidos y órganos que no estaban presentes originalmente, y en medida del desarrollo debe ser considerada como una condición epigenética». De manera simple, la epigenética se define como el área de la biología que estudia las interacciones causales entre los genes, principalmente su regulación y transferencia de sus productos que dan lugar al fenotipo.

También podemos entender que el conjunto de las relaciones y organización a la que un determinado tejido se somete durante el desarrollo conforma su constitución epigenética o «epigenotipo»; por consiguiente, la aparición de un órgano en particular es el producto del genotipo, y las condiciones con las que podrá reaccionar con el ambiente externo es su epigenotipo. La epigenética es una de las áreas clave de investigación que combina la genética y el medioambiente para direccionar sistemas biológicos complejos.

El Proyecto Epigenoma Humano (HEP) es un consorcio científico de colaboración pública y privada que en unos años definirá cuáles son los mecanismos que hacen que cada gen humano se exprese o deje de hacerlo. Específicamente elaborarán un catálogo de las posiciones variables de metilación (MVPs) en el genoma humano y la metilación es el único parámetro flexible que puede cambiar la función del genoma bajo determinadas influencias externas *(Figura 1)*.[10]

Al conocer el catálogo epigenético se pueden identificar e interpretar los patrones de metilación y con ello se podrá obtener la «llave maestra» de las predisposiciones genéticas a enfermedades crónicas, lo que sería sólo una de las posibilidades para el control epigenético de las enfermedades.[11]

En los estudios epigenéticos se analizan las modificaciones en la expresión de genes que no se encuentra en la secuencia del ADN y estas modificaciones pueden ser heredables. Una de las fuentes de mayores modificaciones de los genes es por los factores ambientales, que en determinadas condiciones puede afectar a uno o varios genes con múltiples funciones. Por medio de la regulación epigenética se puede observar como es la adaptación al medio ambiente dada por la plasticidad del genoma el cual tiene como resultado la formación de distintos fenotipos dependientes del medio ambiente al que el organismo se ha expuesto. Los epialelos (alelos epigenéticos) son alelos con la misma secuencia de ADN, pero diferentes patrones de metilación del ADN que se asocian con las variaciones hereditarias.

Por otro lado, se ha demostrado que cuando existe un «epítope compartido» en alelos, es crucial no sólo en

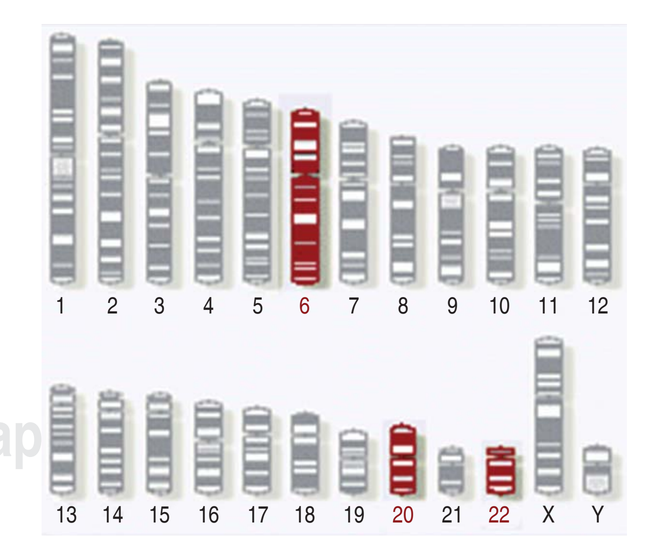


Figura 1. Hacia un mapa global de variación epigenética. El Proyecto Epigenoma Humano generó perfiles de metilación del ADN de tres cromosomas 6, 20 y 22, en el año 2006.

el surgimiento de la enfermedad periodontal, sino en la progresión y severidad, demostrándose la existencia del denominado efecto dosis-genética en el que la severidad de los signos de enfermedad dependen de la presencia de un alelo determinado, y los portadores tendrán una enfermedad más agresiva.

Nuestro código genético o ADN es como una orquesta que contiene todos los elementos que necesitamos para funcionar, pero el código epigenético es esencialmente el director que irá guiando a los instrumentos que suenan o se quedan en silencio; la epigenética determina los genes que pueden silenciarse o cómo pueden «orquestar» una respuesta en un momento determinado.[12]

EPIGENOMA PERIODONTAL

Los diversos factores de riesgo que están asociados con las periodontitis pueden deberse a los cambios en el comportamiento celular que actualmente son interpretados como una acción de los mecanismos epigenéticos.

La rápida evolución de la epigenética ha contribuido a comprender las interacciones entre los genes y el medioambiente; los mecanismos epigenéticos ejercen una capa adicional de control de la transcripción que regula la expresión de genes.[13]

El modelo epigenético se basa en la metilación enzimática de la citosina en el ADN. La metilación del ADN podría tener un gran efecto en la expresión génica y los cambios en la metilación del ADN, por lo tanto, se puede explicar el mecanismo para el encendido y apagado de los genes durante el desarrollo orgánico, y que el patrón de metilación podría tener carga hereditaria, ya que persiste a través de divisiones celulares. En otras palabras, durante la replicación del ADN, los patrones de metilación en las bases de citosina se conservan durante la duplicación.

Lo más interesante de estos nuevos enfoques es que se sugieren mecanismos comprobables mediante los cuales los factores ambientales, los cuales van desde el estrés, el fumar, hasta el tipo de infección y pueden influir en la expresión genética. Además, estas potenciales modificaciones epigenéticas pueden producirse durante toda la vida del organismo, comenzando tan pronto como desde el medio ambiente intrauterino y pueden irse acumulando en las células y en los tejidos y, con el tiempo, pueden modificar los patrones de expresión de los genes y de los fenotipos celulares y, por tanto, en los diversos fenotipos de las enfermedades periodontales.

Los seres humanos pueden ser susceptibles o resistentes a las enfermedades, de igual forma existen razas que son más vulnerables e individuos más endebles. Respecto a las enfermedades periodontales, no es difícil encontrar personas que tienen gran cantidad de placa (biofilm microbiano) y poca cantidad de destrucción ósea. Y a la inversa, existen individuos que tienen gran pérdida de hueso y consecuentemente pérdida de dientes, sin mostrar grandes cantidades de cálculo o placa microbiana. Esto es explicable a las posibles interacciones entre un genoma con polimorfismos alterados que al interactuar con microorganismos virulentos organizados en un biofilm, los cuales pueden evolucionar más rápidamente en determinadas condiciones epigenéticas.

Por lo tanto, las variaciones epigenéticas controlan la actividad de los genes; si es alta la concentración de una sustancia «X», la actividad y expresión genética será más alta y probable expresión de lesiones periodontales. El código epigenético está constituido por un sistema de moléculas unidas al ADN o a las histonas, un código de las histonas es el que gobierna la expresión o silenciamiento de los genes, pues las colas proteicas de las histonas catalizan una gran variedad de adiciones químicas, como los acetilos que amplifican genes vecinos.

ESTRÉS Y LOS CAMBIOS EPIGENÉTICOS

Desde hace muchos años ha existido una importante asociación entre el estrés psicológico y las enfermedades periodontales. Aunque quizá sea el tabaco el principal factor modificador evitable en los modelos de enfermedad periodontal; la genética, el consumo de alcohol y el estrés psicológico pueden interactuar entre sí y con el tabaco exacerbar las rutas inflamatorias y destructivas de las enfermedades periodontales.[14]

- El control epigenético está involucrado en las señales de estrés y las respuestas de estrés.
- El estrés puede modificar la regulación epigenética en muchos niveles diferentes.
- La epigenética y los componentes genéticos de las respuestas al estrés están conectados.
- La diversidad epigenética podría ser un factor importante la adaptación al estrés.

MICROBIÓTICA Y MICROBIOMA

La composición de las comunidades de microorganismos (microbiota) ha resultado ser sorprendentemente diversa y abundante. Además, los microbios pueden variar no

sólo de una parte a otra del cuerpo sino también de una persona a otra. Por ejemplo, los individuos de una misma comunidad comparten tipos similares de bacterias en su saliva. Sin embargo, las bacterias de la piel son muy dispares entre dos personas que viven cerca y, en la cavidad oral, pueden ser diferentes las bacterias de un diente a otro diente, de una cara a otra cara y, determinantemente, la microbiota supragingival de la microbiota subgingival.

El metagenoma del microbioma humano podría contener 8 millones de genes codificantes de proteínas, es decir, 360 veces más que el genoma de los seres humanos. El reto es «asignarles funciones a todos ellos», aclaran los científicos. Algunos de esos microbios han evolucionado a la vez que las personas, ayudándolas a sobrevivir y mejorando sus funciones vitales. Otros, por el contrario, están vinculados a enfermedades.

BIOFILM Y MICROBIOMA

La diversidad de las especies que componen el microbioma es difícil de imaginar. Pero es aún más difícil de entender cómo el sistema inmune hace frente a este ataque. En la boca de cualquier persona, por ejemplo, los científicos del Proyecto del Microbioma Humano (HMP) encontraron alrededor de 75 a 100 especies. Algunos microorganismos de los que predominan en la boca de una persona pueden ser raros en otra persona. Sin embargo, la velocidad a la que se están descubriendo indica que puede haber hasta 5,000 especies de bacterias que viven en la boca humana.[15]

Durante los últimos 100 años la medicina se ha enfrentado a una guerra contra las bacterias, y los antibióticos o antimicrobianos han sido sus armas, no necesariamente letales. Las batallas contra las infecciones por lo general han sido victoriosas, pero el enfoque empírico está cambiando ante la demostrada resistencia bacteriana y los nuevos horizontes que dejan ver la existencia de 100 billones de microorganismos que dan forma al universo vecino del microbioma.

Las enfermedades periodontales son iniciadas por especies bacterianas que viven en las biofilms polimicrobianos en o por debajo del margen gingival y el progreso es en gran medida resultado de la inflamación provocada por las especies subgingivales específicos.

En las últimas décadas, los esfuerzos para comprender la microbiota periodontal han llevado a un aumento exponencial de la información sobre los biofilms asociados con la salud periodontal y las enfermedades. De hecho, la microbiota oral es uno de los microbiomas mejor caracterizados que colonizan el cuerpo humano. Con el aumento de información y el mayor conocimiento debemos actualizar nuestros conceptos fundamentales sobre la etiología y la patogénesis de las enfermedades periodontales y analizar todo lo que ha cambiado, particularmente en lo relacionado a la clásica tríada ecológica y la nueva visión biológica con la tríada genómica *(Figura 2)*.

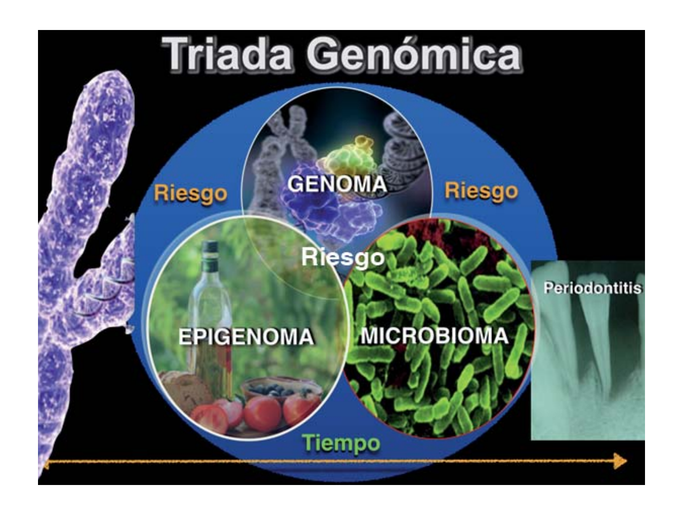


Figura 2. Triada genómica.

En el cuerpo humano habitan células microbianas más de 10 veces que las células humanas, a pesar de todo el microbioma sólo pesa alrededor de 200 gramos (7,1 oz). El microbioma se caracteriza en muchos entornos, así como en el agua de mar y el agua dulce y en los diversos sistemas de suelo. Se ha sugerido que los microbios han tenido una relación simbiótica con otros organismos, ya que como criaturas complejas, son las formas de vida que aparecieron por primera vez en nuestro planeta Tierra.

Para evitar confusiones, hay que señalar que los microbios son generalmente no patógenos (no causan enfermedad a menos que crezcan de forma anormal). Existen en armonía y simbiosis con nuestras propias células; algunos investigadores han afirmado que la mayor parte de la población de microbios que se encuentra en el cuerpo humano no son necesariamente bacterias, sino una clase muy antigua de los organismos unicelulares llamadas arqueas.

En el reciente artículo de Ricardo Teles (2013) del Instituto Forsyth, los investigadores han hecho una revisión sobre nuestra comprensión de la estructura y función de la microbiota subgingival y cómo ha evolucionado a lo largo de los años en busca de las lecciones aprendidas,

y no convertirse en un simple oyente de lo que marca la microbiología periodontal.[15]

Esta revisión se centró en dar respuesta a los siguientes cuestionamientos:

1. ¿Cómo los datos obtenidos a través de técnicas moleculares han impactado nuestro conocimiento de la etiología de las infecciones periodontales?
2. El papel potencial de los virus en la etiopatogenia de las enfermedades periodontales.
3. ¿Cómo los conceptos de la ecología microbiana han ampliado nuestra comprensión de las interacciones huésped-microbio que podría conducir a enfermedades periodontales?
4. El papel de la inflamación en la patogénesis de las enfermedades periodontales.
5. El impacto de estos conceptos en evolución en las estrategias terapéuticas y preventivas para las infecciones periodontales.

La elucidación de estas interacciones ha requerido nuevas tecnologías y un enfoque no solamente de conocimiento multidisciplinario, sino consistentemente aplicado a una práctica interdisciplinaria. La genómica y la ecología, no son disciplinas separadas, ahora están mostrando una rápida convergencia, y, al interactuar juntas, nos permitirán entender las bases moleculares subyacentes a las adaptaciones biológicas y las posibles interacciones de las comunidades de vida.[16]

Concluyendo, después de que en el año 2000 se anunció públicamente la terminación del primer borrador secuenciado del genoma humano que localizaba a los genes dentro de los cromosomas, el Proyecto Genoma Humano abrió la puerta a la era postgenómica. Ahora el Proyecto Proteoma Humano busca aplicar los conocimientos obtenidos de la secuencia genética para conocer el comportamiento y la funcionalidad de las proteínas. Mientras tanto, el Consorcio Epigenoma Humano tiene como objetivo identificar y catalogar las posiciones variables de metilación (MVP) en el genoma humano. Sin embargo, las células de nuestro cuerpo comparten más que espacios fisiológicos con un enorme número de microorganismos que finalmente forman parte de nuestra biología humana, donde se comparten funciones celulares e innumerables interacciones para la expresión de los genes. La fase actual del HMP (FY2013-2015) se centra en la creación de la primera base de datos integrada de las propiedades biológicas, tanto del microbioma como agente y el genoma como hospedero, donde veremos cómo los estudios de cohorte encontrarán plausibilidad y causalidad con diversas enfermedades asociadas con el microbioma. La genómica está basada en la biotecnología y las ciencias genómicas hoy son parte de los grandes descubrimientos del siglo XXI. Mientras tanto, hoy comprendemos que nuestro código genético (es decir, nuestro ADN) contiene toda la información para producir los elementos que necesitamos para funcionar y nuestro código epigenético determina cuándo y dónde los genes se deben expresar.

Sin el código epigenético, el código genético es como una orquesta sin director. Aunque ahora hay una cantidad sustancial de investigación publicada en la epigenética en la medicina y la biología, la epigenética en la investigación de la Medicina Periodontal ha comenzado a ser estudiada. Sin embargo, la epigenética promete ser cada vez más relevante para la odontología debido al papel que desempeña en la expresión génica durante el desarrollo y posteriormente potencialmente influir en la susceptibilidad a enfermedades orales.

Los factores de riesgo genéticos pueden influir en la historia natural de las enfermedades periodontales y enfermedades sistémicas. La presencia del factor de riesgo genético aumenta la probabilidad de desarrollo de algún tipo de enfermedad periodontal cuando se expone a complejos microbianos organizados en un biofilm. La investigación genómica y proteómica ha demostrado recientemente que la susceptibilidad se debe a múltiples polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) en la región no codificante del cromosoma 9p21 para la periodontitis agresiva, y que pueden compartir un gen con la enfermedad coronaria, lo que sugiere que los mecanismos patogénicos inflamatorios, cuando son comunes, pueden contribuir en la aparición y progresión de ambas enfermedades.

Por otra parte, los factores genéticos, epigenéticos y ambientales, así como factores de riesgo adquiridos, tales como la diabetes mellitus y el tabaquismo aceleran y agravan los procesos inflamatorios en las periodontitis. Aunque reconocemos que las bacterias pueden iniciar una periodontitis, existe un potencial patogénico que puede y debe asociarse con diversos virus y a un amplio espectro de arqueas. La modificación de factores de resistencia y otros factores de riesgo, parecen influir molecularmente en la incidencia, severidad y progresión de las enfermedades periodontales destructivas.[18-21]

DISCUSIÓN

El reconocimiento de la interacción génica es muy importante porque, en el caso de la salud oral, los factores

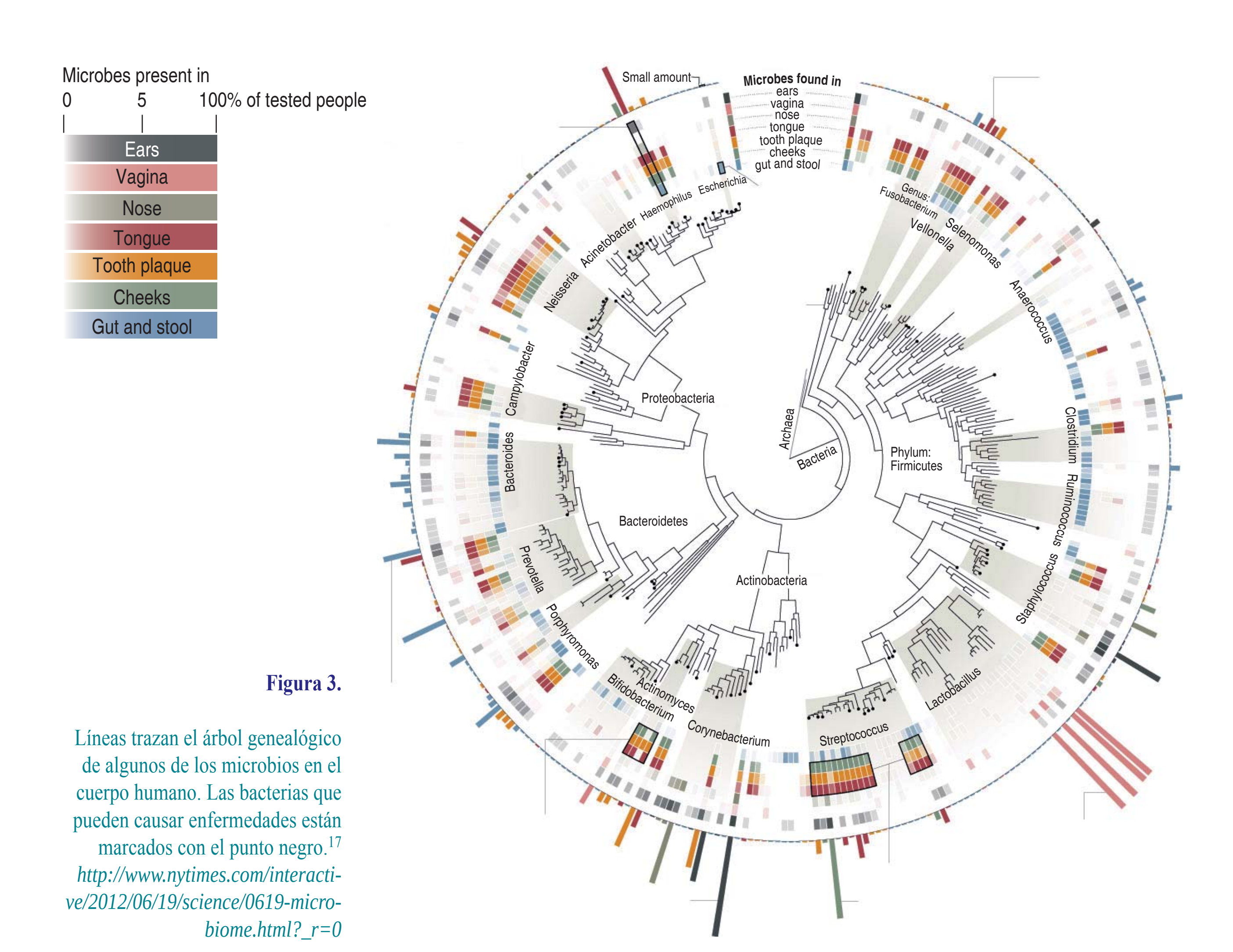


Figura 3.

Líneas trazan el árbol genealógico de algunos de los microbios en el cuerpo humano. Las bacterias que pueden causar enfermedades están marcados con el punto negro.[17] *http://www.nytimes.com/interactive/2012/06/19/science/0619-microbiome.html?_r=0*

epigenéticos pueden ayudar a orquestar estados saludables y no saludables en nuestras bocas. Esto responde a la corriente de medio ambiente local, tales como el tipo y el nivel de los microorganismos orales y a la regulación de los genes que están activos. Significa que podríamos utilizar este conocimiento para determinar el estado de salud de un individuo o incluso influir en cómo los genes se comportarán para correlacionar el fenotipo de las enfermedades. Actualmente no podemos cambiar el código genético subyacente, pero sí podríamos ser capaces de cambiar efectos epigenéticos como determinantes que activan y desactivan los genes.[22]

La comprensión actual de cómo surgen los complejos genotipos-fenotipos es de moléculas individuales y de sus interacciones epigenómicas, lo que convierte a esto en uno de los principales desafíos en la biología molecular con enfoques computacionales para detectar los parámetros cinéticos a fin de poder llegar a la programación celular en la función de modelos biológicos integrales.[23]

Sabemos que nuestro genoma juega un papel clave en el desarrollo dental y en una serie de enfermedades orales; igualmente sabemos que la microbiota oral también juega un papel clave en el estado de la salud; ahora tenemos el potencial para desarrollar un perfil epigenético de cada paciente y el uso de los factores genómicos para proporcionar un nivel más personalizado en la atención de la salud y en el manejo de las diversas enfermedades que se manifiestan en la cavidad oral.

Otros objetivos potenciales del estudio de la epigenética para la salud oral incluyen las respuestas inflamatorias

e inmunes que llevan a la periodontitis que puede causar no solamente la pérdida de dientes, sino una escalada de daños vasculares a nivel sistémico, incluso el desarrollo y la progresión de los cánceres orales.

Los cambios en el microbioma pueden ser confirmados como un biomarcador potencial de enfermedades periodontales, cáncer oral o lesiones precancerosas e incluso puede llegar a tener utilidad para interpretar la capacidad bacteriana o de células malignas para desarrollar metástasis en los ganglios linfáticos o a los lechos vasculares. Además, hay otros desafíos en el manejo clínico de las enfermedades periodontales que se beneficiarían al obtener mejores herramientas para el diagnóstico fenotípico que permita desarrollar nuevas clasificaciones de enfermedades orales.

Lo más interesante de la medicina predictiva es la posibilidad de la detección de muchos de estos posibles problemas de salud desde temprana edad para que podamos prevenir las enfermedades orales o reducir su impacto en la salud en general, porque salud oral es salud global.

El microbioma y la formación de un biofilm en cavidad oral, derivados en factores de virulencia bacteriana y productos de la reacción inflamatoria, se suman a las evidencias de fenotipos de susceptibilidad por polimorfismos genéticos que tienden a manifestar una disbiosis microbiana en compleja conexión genómica y epigenética, conocimiento que abre nuevos horizontes en la medicina del siglo XXI para lograr una simbiosis celular, viviendo en armonía de genes y dando la oportunidad de incrementar los conocimientos multidisciplinarios para impulsar la colaboración transdisciplinaria en estos nuevos paradigmas de la ciencia traslacional.[24]

CONCLUSIÓN

En este trabajo se realizó una revisión del campo de la epigenética, dirigida específicamente a los profesionales de la salud. Se define la epigenética, se abordan los conceptos subyacentes y se proporcionan detalles acerca de algunos mecanismos moleculares epigenéticos. Además, se presentan algunas de las áreas clave en las que está implicada la epigenética, y se revisó la literatura sobre la investigación del genoma, epigenoma y microbioma humano, incluyendo su relevancia para las disciplinas médicas. Esta revisión considera que es muy importante conocer las implicaciones del epigenoma y el genoma humano para el futuro de la práctica odontológica, incluyendo un enfoque de «medicina personalizada» para el manejo de las enfermedades orales comunes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Taba M Jr, Souza SL, Mariguela VC. Periodontal disease: A genetic perspective. Braz Oral Res. 2012; 26: 32-38.
2. Chai L, Song YQ, Zee KY, Leung WK. SNPs of Fc-gamma receptor genes and chronic periodontitis. J Dent Res. 2010; 89: 705-710.
3. Vaz P, Gallas MM, Braga AC, Sampaio-Fernandes JC, Felino A, Tavares P. IL1 gene polymorphisms and unsuccessful dental implants. Clin Oral Implants Res. 2012; 23: 1404-1413.
4. Khosropanah H, Sarvestani EK, Mahmoodi A, Golshah M. Association of IL-8 (-251 A/T) gene polymorphism with clinical parameters and chronic periodontitis. J Dent (Tehran). 2013; 10: 312-318.
5. Suzuki A, Ji G, Numabe Y, Ishii K, Muramatsu M, Kamoi K. Large scale investigation of genomic markers for severe periodontitis. Odontology. 2004; 92: 43-47.
6. Laine ML, Crielaard W, Loos BG. Genetic susceptibility to periodontitis. Periodontol 2000. 2012; 58: 37-68.
7. Schafer AS, Jepsen S, Loos BG. Periodontal genetics: A decade of genetic association studies mandates better study designs. J Clin Periodontol. 2011; 38: 103-107.
8. Karthikeyan R, Peeran SW, Murugan M, Awidat K, Basheer O, Al Mugrabi MH. Single nucleotide polymorphisms and periodontitis. Dent Med Res [serial online]. 2014 [access May 1, 2014]; 2: 3-7.
9. Maekawa T, Abe T, Hajishengallis E et al. Genetic and intervention studies implicating complement C3 as a major target for the treatment of periodontitis. The Journal of Immunology. 2014; 192 (12): 5445-5446.
10. Rakyan VK, Hildmann T, Novik KL, Lewin J, Tost J, Cox AV, Andrews TD et al. DNA methylation profiling of the human major histocompatibility complex: a pilot study for the human epigenome project. PLoS Biol. 2004; 2; e405.
11. Eckhardt F, Lewin J, Cortese R, Rakyan VK, Attwood J, Burger M et al. DNA methylation profiling of human chromosomes 6, 20 and 22. Nat Genet. 2006; 38(12): 1378-1385.
12. Hughes V. Epigenetics: The sins of the father the roots of inheritance may extend beyond the genome, but the mechanisms remain a puzzle. Nature News. 2014.
13. Barros SP, Offenbacher SS. Epigenetics: Connecting environment and genotype to phenotype and disease. J Dent Res. 2009: 88(5): 400-408.
14. Grativol C, Silva Hemerly A, Cavalcanti Gomes Ferreira P. Genetic and epigenetic regulation of stress responses in natural plant populations. Biochim Biophys Acta. 2012; 1819 (2): 176-185.
15. Teles R, Teles F, Frias-Lopez J, Paster B, Haffajee A. Periodontology. 2000. 2013; 62 (1): 95-162.
16. Zimmer, Carl. "How microbes defend and define us". New York Times. 2010.
17. Huttenhower C. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Human Microbiome Project Consortium. Nature. 2012; 486 (7402): 207-14. doi: 10.1038/nature11234.
18. Eckburg PB, Lepp PW, Relman DA. Archaea and their potential role in human disease. Infect Immun. 2003; 71 (2): 591-596.
19. Bosch TCG, McFall-Ngai MJ. Metaorganisms as the new frontier. Zoology. 2012; 114 (4): 185-190.
20. Williams S, Hughes T, Adler C, Brook A, Townsend G. Epigenetics: a new frontier in dentistry. Aust Dent J. 2014. doi: 10.1111/adj.12155.

21. Razzouk S, Termechi O. Host genome, epigenome, and oral microbiome interactions: toward personalized periodontal therapy. J Periodontol. 2013; 84 (9): 1266-1271.
22. Schmitz R.J. The Secret Garden—Epigenetic Alleles Underlie Complex Traits. Perspective Genetics Science. 2014; 343 (6175): 1082-1083.
23. Karr JR, Sanghvi JC, Macklin DN, Gutschow MV, Jacobs JM, Bolival B Jr, Assad-Garcia N, Glass JI, Covert MW. A whole-cell computational model predicts phenotype from genotype. Cell. 2012; 150 (2): 389-401.
24. Zerón A. Medicina periodontal. Cap. 2. En: Castellanos JL, Díaz GL, Gay ZO. Medicina en Odontología. Manejo dental de pacientes con enfermedades sistémicas. 3a edición. México: El Manual Moderno (En prensa).

Correspondencia:

Dr. Agustín Zerón
Calle Homero 1804-801,
Polanco, 11560,
México, D.F. México
E-mail: periodontología@hotmail.com